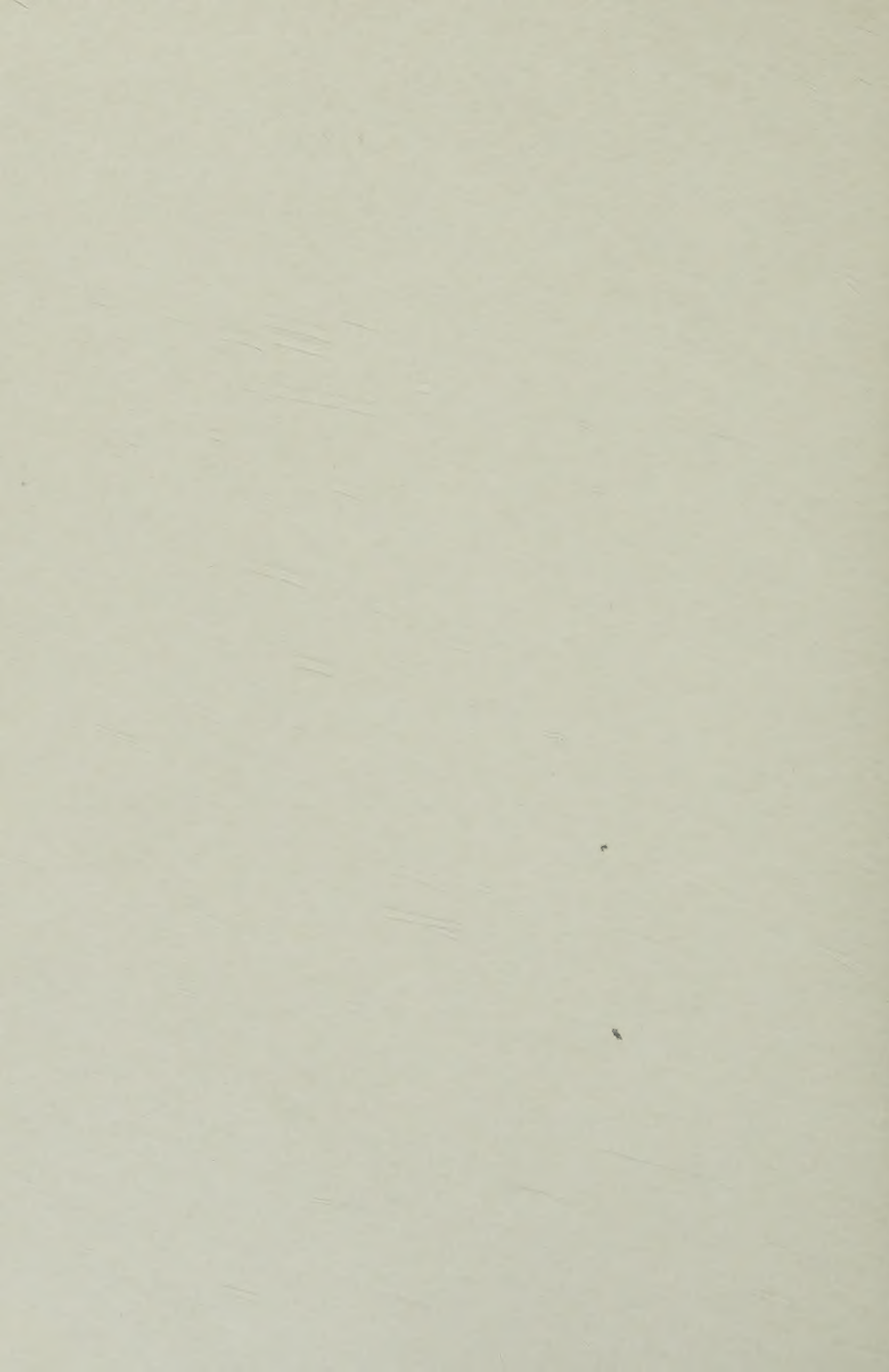


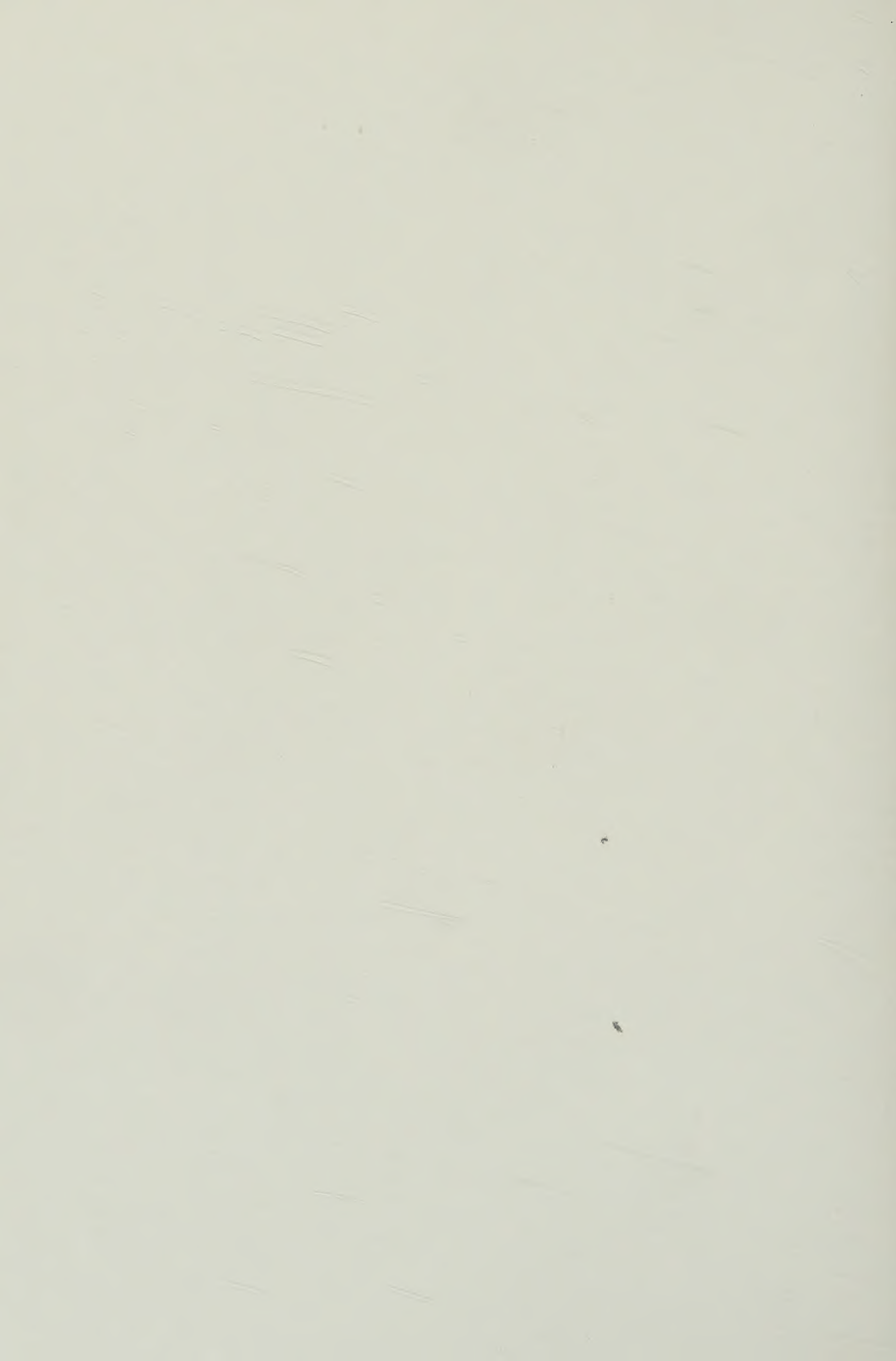
H. Mehlmann - Doerr

Mainz 1976





Digitized by the Internet Archive
in 2026



Aus der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik
der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Einfluß eines diphenolischen Laxans (Bisacodyl) auf die Potentialdifferenz im menschlichen Rectum

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz,
den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt
von
Hiltrud Mehlmann geb. Doerr
aus
Mannheim

Mainz 1976



Fachbereichsdekan: Prof. Dr. med. Eberhard Straub
1. Gutachter: Prof. Dr. med. Klaus Ewe
2. Gutachter: Prof. Dr. med. Johannes Weis

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	1
1.1	Diphenolische Laxantien	1
1.2	Einfluß von Bisacodyl auf die Wasser- und Elektrolytresorption	1
1.3	Zusammenhänge zwischen Natrium- resorption und Potentialdifferenz	2
2.	Material und Methode	4
2.1	Material	4
2.1.1	Versuchspersonen	4
2.1.2	Perfusionssonde	4
2.1.3	Analkatheter	4
2.1.4	Perfusionslösungen	4
2.2	Methode	5
2.2.1	Plazierung der Sonde	5
2.2.2	Versuchsaufbau	5
	a) Perfusion	6
	b) Potentialdifferenzmessung	6
	c) Aufzeichnung	6
	d) Eichung	7
2.2.3	Durchführung der Versuche	7
2.2.4	Kurvenberechnung	9
2.2.5	Statistik	9
3.	Ergebnisse	10
3.1	Versuche mit der Perfusion bisacodyl- haltiger Lösung	10
3.1.1	Ausgangspotentiale	10
3.1.1.1	Mittelwertskurve	10
3.1.1.2	Einzelkurven	10
3.1.2	Potentialdifferenzabfall unter Bisacodyl	10
3.1.2.1	Mittelwertskurve	10
	1. Abfall bis zum Absetzen des Laxans	10
	2. Abfall bis zum Tiefstwert	10

3.1.2.2	Einzelkurven	11
	1. Abfall bis zum Absetzen von Bisacodyl	11
	2. Abfall bis zum Tiefstwert	11
3.1.3	Wiederaanstieg der PD	12
3.1.3.1	Mittelwertskurve	12
3.1.3.2	Einzelkurven	13
3.1.4	Graphische Darstellung der Ergebnisse	14
3.2	Kontrollversuche	18
3.3	Subjektive Angaben und Beschwerden der Patienten	19
4.	Diskussion	20
4.1	Diskussion der Methode	20
4.2	Diskussion der Ergebnisse	21
4.2.1	Unterschiede in der Höhe des Ausgangs- potentials	21
4.2.2	Einfluß von Bisacodyl auf die PD	22
4.2.3	Wirkungsmechanismus von Bisacodyl	24
4.2.4	Reversibilität der Bisacodylwirkung	25
4.3	Beeinflussung der Dickdarm - PD durch weitere Faktoren; Diskussion der Ergebnisse anderer Autoren	27
5.	Zusammenfassung	30
6.	Literaturverzeichnis	31

1. Einleitung

1.1 Diphenolische Laxantien

Zu den weit verbreiteten Laxantien gehören die diphenolischen Laxantien, deren Hauptvertreter das Oxyphenylisatin, das Phenolphthalein und das 4,4-Dioxy-diphenyl-pyridyl-2-methan (Freiname: Bisacodyl, Firmenname: Dulcolax^R) sind. Sie galten lange Zeit als nicht resorbierbare Kontakt-laxantien, die ihren Wirkungsort, die Dickdarmschleimhaut, nur auf dem Darmweg erreichen und das Darmlumen nicht verlassen. Dies begründete man mit den Ergebnissen von L. Schmidt (1953, 1955), der an Ratten beobachtet hatte, daß Bisacodyl nach oraler Gabe zum größten Teil mit dem Kot ausgeschieden wurde, nach Unterbindung des Dünndarms unwirksam war und nach subcutaner Injektion nur geringe laxierende Wirkung zeigte.

1965 konnten aber Ferlemann und Vogt im Tierversuch nachweisen, daß die Laxantien nach wahrscheinlich fermentativer Desacetylierung im Dünndarm resorbiert, danach in der Darmwand bzw. in der Leber glucuronidiert und über die Galle wieder in den Dünndarm ausgeschieden werden. Als kaum resorbierbares Glucuronid gelangen sie ins Colon, wo sie nach Abspaltung der Glucuronsäure ihre Wirkung entfalten. (Ferlemann und Vogt 1965; Vogt et al. 1965)

Hier bewirken sie einerseits eine Motilitätssteigerung durch Angriff an der glatten Darmmuskulatur und dadurch eine beschleunigte Darmpassage (Ritchie 1972), andererseits beeinflussen sie die Wasser- und Elektrolytresorption. (Forth et al. 1963, 1966)

1.2 Einfluß von Bisacodyl auf die Wasser- und Elektrolytresorption

Wie die Versuche von Forth et al. (1966) an der abgebundenen Darmschlinge der Ratte in situ zeigten, wurde unter Bisacodyl die Salz- und Wasserresorption gehemmt, wobei sich der Dickdarm ca. 40 mal empfindlicher als das Jejunum erwies. Darüber hinaus kam es am Colon im Gegensatz zum Verhalten am Dünndarm

nicht nur zu einer Hemmung der Na- und Wasserresorption, sondern bei höherer Konzentration zu einer Umkehr des Nettoflusses, d.h. zu einem Nettoausstrom in den Darm.

Diese Ergebnisse wurden auch mit der Perfusionsmethode ebenfalls an der Ratte bestätigt und die Reversibilität aufgezeigt. (Ewe 1972)

Beim Menschen wurden mit der Perfusion von Bisacodyl ähnliche Resultate erzielt. Schon eine Konzentration von 1 mg% Bisacodyl bewirkte eine Resorptionsumkehr und Sekretion von Wasser und Natriumionen in das Darmlumen sowohl am menschlichen Dickdarm als auch am Dünndarm. Die zuvor schon bestehende mäßige K-Sekretion wurde nach Gabe des Laxans stark gesteigert. (Przybylski 1974; Ewe und Hölker 1974)

1.3 Zusammenhänge zwischen Natriumresorption und Potentialdifferenz

Die Resorption von Natrium vom Darmlumen ins Blut erfolgt entgegen einem Konzentrationsgefälle, was eine aktive energieverbrauchende Leistung der sog. Natriumpumpe darstellt, während Wasser passiv nachströmt, nachdem ein osmotischer Gradient durch den Natriumtransport geschaffen wurde.

(Curran und Solomon 1957; Cooperstein und Brockman 1959; Rummel 1965; Devroede und Phillips 1969)

Durch diese aktive Natriumresorption wird eine elektrische Potentialdifferenz aufgebaut. Archampong und Edmonds (1972) zeigten, daß die aktiv transportierte Menge Natrium der wesentliche Faktor ist, der die Höhe der elektrischen PD bestimmt.

Die Potentialdifferenz über der Mucosa ist definiert als elektrisches Potential der Flüssigkeit in Kontakt mit der Oberfläche des Darmlumens minus dem elektrischen Potential der Flüssigkeit in Kontakt mit der Serosaseite der Mucosazellen, wobei normalerweise das Darmlumen negativ in bezug zur Serosa ist. (Barry 1967; Dalmark 1970)

Wie vergleichende Messungen nach Laparatomien ergaben, entspricht die PD zwischen Mucosa und Blut der PD zwischen Mucosa und Serosa (Dalmark 1970; Geall et al. 1970), weshalb die Messung der PD Mucosa zu Blut als repräsentativ für die PD Mucosa - Serosa gelten kann.

Bisacodyl hemmt die Nettoresorption von Natrium. Damit ist zu erwarten, daß die PD durch das Laxans herabgesetzt wird. Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, zu untersuchen, ob und wie weit Bisacodyl die PD im menschlichen Dickdarm beeinflusst.

2. Material und Methode

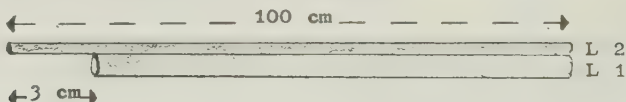
2.1 Material

2.1.1 Versuchspersonen

Es wurden 14 darmgesunde Patienten mit normalen Stuhlgewohnheiten untersucht. Der Rectoskopiebefund war bei allen normal. Sie stammten aus allen Altersgruppen; das Durchschnittsalter betrug 44,7 Jahre, der jüngste war 26 Jahre, der älteste 69 Jahre alt. Bei allen Patienten handelte es sich um männliche Personen.

2.1.2 Perfusionssonde

Zu den Versuchen wurde eine 100 cm lange zweilumige Sonde verwandt. Lumen 1 (innerer Durchmesser 2 mm) diente der Messung der PD von der Mucosaoberfläche. Über Lumen 2 (innerer Durchmesser 1 mm) erfolgte die Perfusion der untersuchten Lösungen.



2.1.3 Analkatheter

Das Perfusat wurde durch einen Analkatheter (Nr. 30) abgeleitet, der in die Rectumampulle eingeführt wurde.

2.1.4 Perfusionslösungen

A: Standardlösung

Natriumchlorid	8,0
Kaliumchlorid	0,2
Natriumbicarbonat	1,0 ⁿ
Äthanol	10,0
Aqua dest.	ad 1000,0

B: Standardlösung (s.o.) + 1 mg% Bisacodyl

a) Perfusion

Die Perfusionslösung lief über ein Infusionsbesteck (a) durch Lumen 2 der Sonde (b). In Vorversuchen war eine motorangetriebene Rollenpumpe zur genaueren Regulierung der Perfusionsrate getestet worden. Es waren dabei trotz Abschirmung und Erdung aller Geräte störende Beeinflussungen der PD aufgetreten, so daß auf eine motorangetriebene Pumpe verzichtet und auf ein Infusionsbesteck zurückgegriffen wurde. Die Perfusionsrate wurde nun bestimmt durch die Anzahl der Tropfen pro Minute.

b) Potentialdifferenzmessung

Das Lumen 1 der Sonde (c) zur PD-Ableitung von der Mucosa stand über mit 0,9 %-iger NaCl-Lösung gefüllte Infusionsschläuche (d) in Verbindung mit der differerten Calomel-Elektrode (e), die an ein Digital-ph-meter (f) (Fa. Knick, Modell Nr. 3346) mit der Möglichkeit, auch PD (in mV) zu messen, angeschlossen war. Eine Braunüle (g) in der Unterarmvene des Patienten zur Ableitung aus dem Blut führte über Infusionsschläuche (h), die ebenfalls mit steriler physiologischer NaCl-Lösung gefüllt waren, über eine zweite, durch Eintauchen in Merphen keimarme Calomel-Elektrode (i) (indifferentes System) zum Digitalvoltmeter (f). Um der Forderung nach sterilen Bedingungen gerecht zu werden, lag die nicht völlig zu sterilisierende Calomel-Elektrode (i) im Nebenschluß (siehe Abb. 1)

c) Aufzeichnung

An das Digitalvoltmeter (f) angeschlossen war ein Schreiber (k) (Lin/Log Varicord Model 43; Phonovolt New York; Cat. No. 7599), um während der Messung die PD zu registrieren. Die Schreibergeschwindigkeit lag bei 5 cm/min.

Es wurden bei der späteren Messung jeweils zwischen 1/2 minütige Aufzeichnung mit dem Schreiber zur Papierersparnis einminütige Pausen eingelegt. In Teil III der später beschriebenen Messungen konnten zweiminütige Pausen gewählt werden, da hier die Veränderungen der PD nur sehr langsam erfolgten.

d) Eichung

Vor Versuchsbeginn wurden zur Kontrolle die beiden Calomel-Elektroden in physiologischer NaCl-Lösung kurzgeschlossen, sowie Schreiber und Ph-meter geeicht.

2.2.3 Durchführung der Versuche

Nach Einführen von Sonde und Analkatheter und Legen der Braunnüle wurde der Patient über mit physiologischer NaCl-Lösung gefüllte Infusionsschläuche mit den Elektroden verbunden. Über diese Infusionsschläuche wurde die Kochsalzlösung sowohl in den Darm über Lumen 1 der Sonde als auch in die Vene mit einer Rate von ca. 1 ml/min einlaufen lassen. Dadurch war eine ununterbrochene Leitung gewährleistet.

Es begann die Perfusion von Standardlösung über Lumen 2 der Sonde. Als Vorlauf wurden 100 ml im Strahl einlaufen lassen, bis der Darm gefüllt war und Flüssigkeit aus dem Katheter austrat. Daran schlossen sich die eigentlichen Messungen an, die aus drei aufeinanderfolgenden Abschnitten bestanden.

Teil I:

Perfusion von Standardlösung

Dauer: ca. 40 Min. lang. (Die Aufzeichnung setzte etwas später ein). Dabei war in allen Fällen die Voraussetzung, daß sich ein steady state eingestellt hatte, d.h. daß sich Werte über eine längere Periode nicht mehr änderten, erfüllt.

Rate: ca. 60 Tropfen/min. (Das entspricht ca. 3 ml/min).

Perfundierte Menge: ca. 120 ml.

Dieser Teil wurde bei allen 14 Patienten in gleicher Weise durchgeführt.

Teil II:

Perfusion von Standardlösung + 1 mg% Bisacodyl

Dauer: ca. 30 Minuten

Rate: ca. 250 Tropfen/min. (Das entspricht ca. 12 ml/min)

Es wurde hier eine höhere Perfusionsrate gewählt, um bei gleichbleibender Konzentration eine größere Menge Bisacodyl auf die Darmschleimhaut einwirken zu lassen. Zuvor wurden ca. 60 ml im Strahl einlaufen lassen, um einen Teil der noch im Darm befindlichen Standardlösung ohne Bisacodyl auszuspülen.

Perfundierte Menge: ca. 435ml

In diesem Versuchsabschnitt wurde nur bei 11 Patienten Standardlösung + Bisacodyl wie oben beschrieben perfundiert. In 3 Fällen, den sogenannten Kontrollversuchen, erfolgte statt dessen unter genau denselben Bedingungen, d. h. gleiche Perfusionsdauer und - rate, die Perfusion reiner Standardlösung ohne Bisacodyl.

Teil III:

Perfusion von Standardlösung

Dauer: ca. 60 Minuten

In 2 Fällen wurde ein frühzeitiger Abbruch des Versuches dadurch erzwungen, daß sich der Darmkatheter durch nachdrängende Stuhlmengen verstopft hatte, und das Perfusat vermischt mit Stuhl daneben austrat.

Rate: Anfangs wurden ca. 100 ml Standardlösung zum Durchspülen des Darmes im Strahl einlaufen lassen.

Darauf wurde für 30 Minuten mit einer Rate von 100 Tropfen/min (ca. 5 ml/min) , anschließend bis zum Ende des Versuchs mit einer Rate von 60 Tropfen/min (ca. 3 ml/min) perfundiert.

Perfundierte Menge: ca. 340 ml

Dieser Teil war bei allen 14 Patienten wieder gleich.

2.2.4 Kurvenberechnung

Bei jedem einzelnen Versuch wurden aus je 10 minütigen Versuchsperioden die Mittelwerte errechnet. Die so erhaltenen Werte bilden die Stützpunkte der Kurven. In Abb. 5 sind die Ergebnisse für jeden einzelnen Fall graphisch dargestellt und die Kurven versetzt aufgezichnet.

In Abb. 2 bzw. in Abb. 3 sind die Resultate als Mittelwertskurve zusammengefaßt. Dabei wurde aus sich zeitlich entsprechenden Werten der Einzelkurven der Mittelwert gebildet und die Standardabweichung bzw. die Standardabweichung des Mittelwerts errechnet.

In gleicher Weise wurde mit den Ergebnissen der Kontrollversuche verfahren. Abb. 6 zeigt die Einzelkurven und die daraus erhaltene Mittelwertskurve.

Zur Abb. 4 wurden bei den einzelnen Versuchen die Werte der 10 minütigen Versuchsperioden auf den jeweiligen Ausgangswert bezogen, der gleich 100 % gesetzt wurde, und in Prozent ausgedrückt. Aus sich zeitlich entsprechenden Prozentwerten der Einzelkurven wurde der Mittelwert und die Standardabweichung errechnet. Die so ermittelten Ergebnisse bilden die Stützpunkte der Kurve in Abb. 4 .

2.2.5 Statistik

Um zu prüfen, ob die Verminderung der PD bei Gabe des Abführmittels als statistisch gesichert angesehen werden kann, wurden die Mittelwerte jeweils zwischen dem Ausgangswert vor Beginn der Bisacodylperfusion und dem Wert vor Absetzen des Laxans mit Hilfe des t - Tests für verbundene Stichproben verglichen. Es zeigte sich dabei, daß der Unterschied signifikant war, da bei einem Freiheitsgrad von $n=9$ $P < 0,001$ wurde ($t = 6,915$).

3. Ergebnisse

3.1 Versuche mit der Perfusion bisacodylhaltiger Lösung

3.1.1 Ausgangspotentiale

3.1.1.1 Mittelwertskurve

Als Ausgangspotential wurde der Mittelwert der 10 Minuten dauernden Periode vor Einsetzen der Bisacodylperfusion, in der sich ein steady state eingestellt hatte, angenommen. Das Ausgangspotential der 11 mit Bisacodyl perfundierten Patienten betrug im Mittel 31 mV.

3.1.1.2 Einzelkurven

Obwohl bei allen 11 perfundierten Patienten die Sonden-
spitze bei ca. 15 cm vom Anus lag, zeigten sich große
individuelle Unterschiede in der Höhe des Ausgangspoten-
tials. Der höchste Wert, der gefunden wurde, betrug
54,9 mV, der niedrigste Wert war 15,7 mV.

3.1.2 Potentialdifferenzabfall unter Bisacodyl

3.1.2.1 Mittelwertskurve

1. Abfall bis zum Absetzen des Laxans

Bei allen Versuchen zeigte sich eine mit Beginn der
Bisacodylperfusion einsetzende, deutliche, statistisch
signifikante PD - Senkung. Wenn man die aus allen Unter-
suchungen errechnete Mittelwertskurve zugrunde legt,
erfolgt, ausgehend vom Ausgangspotential, bis zum Mittel-
wert der 10 Minuten dauernden Periode vor Ende der Bis-
acodylperfusion ein Abfall um 23,4 mV. Unter dem Einfluß
des Abführmittels geht die PD also um 75,6% (Ausgangs-
potential = 100%) zurück. Der durchschnittliche Wert
der 10 minütigen Periode vor Absetzen des Laxans beträgt
7,5 mV.

2. Abfall bis zum Tiefstwert.

In der Mittelwertskurve aus allen 11 Versuchen wur-
de jedoch beim Absetzen der Bisacodylperfusion der Tiefst-
wert noch nicht erreicht, sondern etwas später, als
schon wieder reine Standardlösung perfundiert wurde.

Es konnte beobachtet werden, daß der Einfluß des Medikamentes noch etwas nachwirkte. Die PD sank im Mittel noch leicht ab, nämlich um 1,1%, insgesamt verminderte sich das Potential (Ausgangspotential = 100%) also um 76,7%.

Der Durchschnittswert der 10 minütigen Periode direkt nach Ende der Bisacodylperfusion betrug 7,2 mV. Dieses Ergebnis stellte in der Mittelwertskurve den Tiefstwert dar.

3.1.2.2 Einzelkurven

1. Abfall bis zum Absetzen von Bisacodyl

Allen Einzelkurven gemeinsam war eine deutliche Senkung der PD mit Beginn der Bisacodylperfusion. Unterschiede bestanden jedoch in der Höhe der PD- vermindering, die in % angegeben wurde und sich auf das Ausgangspotential (100%) bezog. Der stärkste prozentuale Abfall wurde bei einem Patienten gefunden, der als einziger direkt vor Absetzen des Abführmittels leicht negative Werte (Mittelwert -0,58 mV) aufwies. Hier sank die PD um 103,7%. Der geringste prozentuale Abfall bis zum Mittelwert der 10 minütigen Periode vor Ende der Bisacodylperfusion lag in zwei Fällen bei 50,5%, bei denen aber noch eine weitere Senkung nach Absetzen des Laxans erfolgte. Bei allen übrigen Patienten bewegte sich der PD- abfall zwischen 66,1% und 89,1% des Ausgangspotentials.

2. Abfall bis zum Tiefstwert

Bei einem Patienten wurde der Tiefstwert durch den Mittelwert der Ergebnisse, die in der Zeit zwischen 20 und 10 Minuten vor Absetzen des Medikamentes gemessen wurden, repräsentiert. Bei 6 Patienten wurde die niedrigste Potentialdifferenz durchschnittlich in der 10 minütigen Periode direkt vor Ende der Bisacodylperfusion registriert. Hingegen erreichte in 4 Fällen die Laxantienwirkung ihr Maximum erst nach Absetzen von Bisacodyl. Hier wurde bei 3 Patienten der

Tiefstwert in der ersten Perfusionsperiode von reiner Standardlösung im Anschluß an die Bisacodylgabe gefunden, bei einem Patienten lag der tiefste Punkt der Kurve im Mittelwert zwischen 10 und 20 Minuten nach Absetzen des Abführmittels.

Der recht deutliche Abfall der PD, der sich bei diesen 4 Patienten auch noch nach Ende der Bisacodylgabe weiter fortsetzte, kam, da die 7 anderen Kurven in der ersten Perfusionsperiode von reiner Standardlösung nur leicht anstiegen oder auf ihrem Niveau verharrten, auch in der Mittelwertskurve zum Ausdruck.

Patient	Ausgangs- potential (mV)	Abfall (in %; Ausgangspotential 100%) bis zur 10 minütigen Periode	
		vor Absetzen von Bisacodyl um	nach Absetzen von Bisacodyl (falls Tiefstwert) um
1	54,9	50,5	78,6 (0 bis 10 Min.
2	43,2	89,1	nach Absetzen)
3	41,5	72,4	
4	34,0	77,1	
5	47,2	88,3	
6	34,7	81,4	85,6 "
7	21,5	82,8	94,2 "
8	16,5	76,8	
9	15,8	66,1	
10	15,7	50,5	70,4 (10 bis 20 Min.
11	15,7	103,7	nach Absetzen)

Tabelle 1 : PD - abfall bei den einzelnen Versuchen

3.1.3 Wiederanstieg der PD

3.1.3.1 Mittelwertskurve

Bald nach Ende der Bisacodylperfusion ging die Wirkung des Abführmittels zurück, und es kam zu einem langsamen Wiederanstieg der PD. Der Mittelwert von allen Ergebnissen aus der Meßdauer 50 bis 60 Minuten nach Absetzen

von Bisacodyl und dem Beginn der erneuten Perfusion von Standardlösung betrug 17,4 mV. Dies bedeutete, ausgehend vom Tiefstwert der Mittelwertskurve (7,2 mV) einen Wiederanstieg um 10,2 mV. In bezug auf die Ausgangswerte wurden damit nach 50 - 60 Minuten im Mittel 56,2 % des Ausgangspotentials (100 %) erreicht. Da hier der Versuch beendet wurde, ist eine Aussage dahingehend, ob oder nach welcher Zeit das Ausgangspotential wieder erreicht worden wäre, nicht möglich.

3.1.3.2 Einzelkurven

In Teil III der Versuche mit der erneuten Perfusion von Standardlösung mußten zwei Untersuchungen vorzeitig wegen Stuhlaustritts abgebrochen werden, die eine nach 30 Minuten, die andere nach 40 Minuten. Die übrigen Versuche wurden alle bis 60 Minuten nach Absetzen von Bisacodyl weitergeführt, wobei es in allen Fällen zu einem Wiederanstieg unterschiedlichen Ausmaßes kam. In keinem Fall wurde das Ausgangspotential jedoch völlig erreicht. Bei zwei Patienten betrug die PD nach 50 - 60 Minuten 78 % bzw. 76 % des Ausgangspotentials (100 %) und kam damit am nächsten an die Ausgangswerte heran. Am weitesten vom Ausgangspotential entfernt war bei einem Patienten die PD am Ende des Versuchs mit 24 % des Ausgangswertes. Die übrigen Ergebnisse lagen zwischen ca. 40 % und 70 % des Ausgangspotentials.

Patient Mittelwerte der 10 minütigen Periode am Ende
der Versuche (in %; Ausgangspotential 100 %)

1	50,0	
2	47,3	
3	76,0	
4	63,5	
5	39,5	
6	24,0	
7	14,0	**))
8	69,7	*))
9	53,1	
10	52,2	
11	78,0	

Tabelle 2:Wiederanstieg der PD bei den einzelnen Versuchen
* Abbruch nach 30 min,** Abbruch nach 40 min.

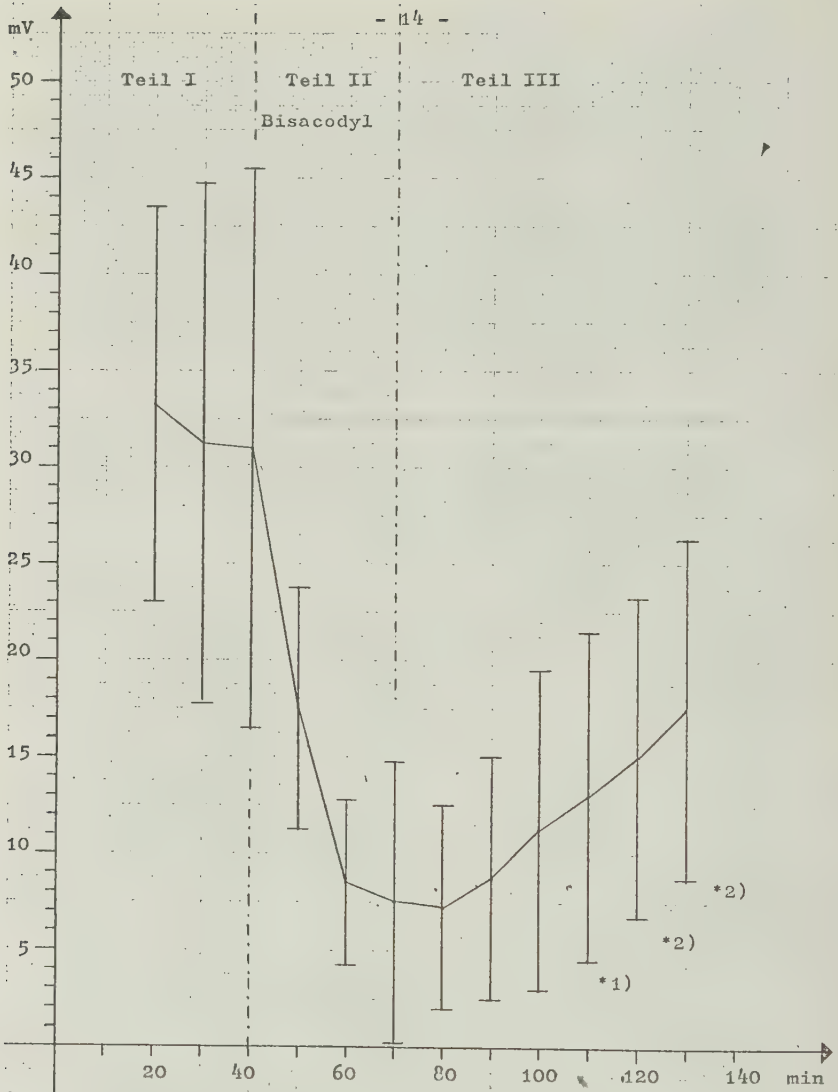


Abb.2: Potentialdifferenzen im menschlichen Rectum vor (Teil I), während (Teil II) und nach (Teil III) der Perfusion von Bisacodyl. Die Abbildung faßt in einer Mittelwertskurve die Ergebnisse aus 11 Einzelversuchen zusammen.
 *1) = nur 10, *2) = nur 9 Versuche.
 Die senkrechten Balken geben die Standardabweichungen wieder.

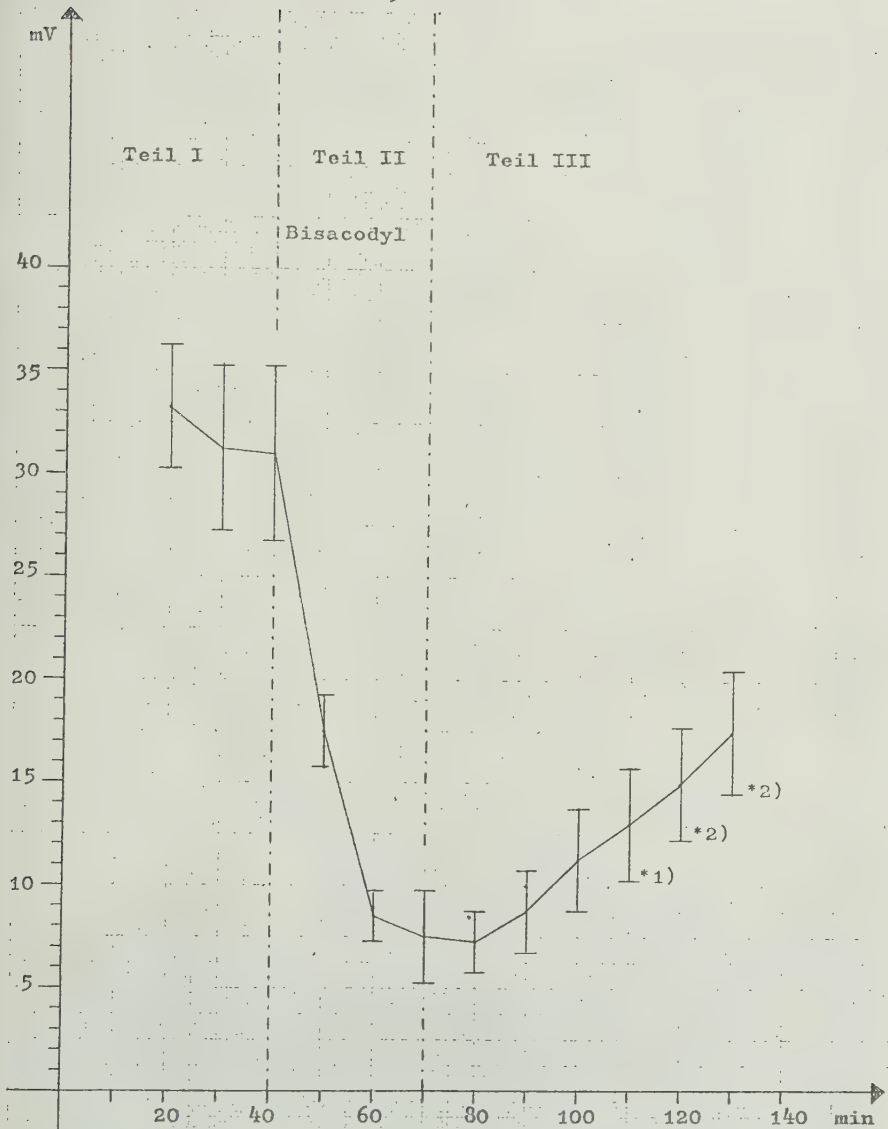


Abb.3: Dieselbe Mittelwertskurve wie in Abb.2, jedoch wurden hier im Gegensatz zur vorhergehenden Darstellung die Standardabweichungen des Mittelwertes eingezeichnet.

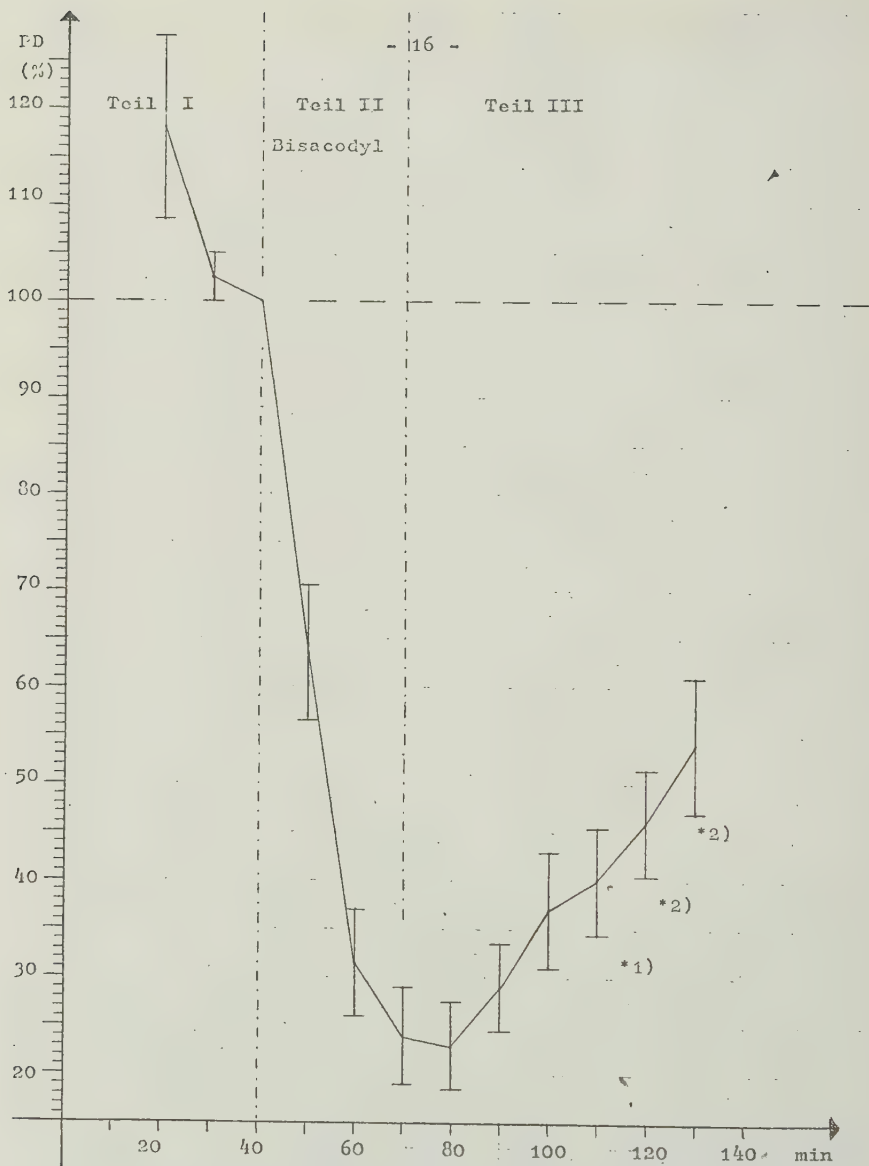


Abb. 4: Veränderungen der PD unter Bisacodyl (in %; Ausgangspotential = 100 %). Mittelwertskurve mit Standardabweichungen des Mittelwerts. *1) = nur 10, *2) = nur 9 Versuche.

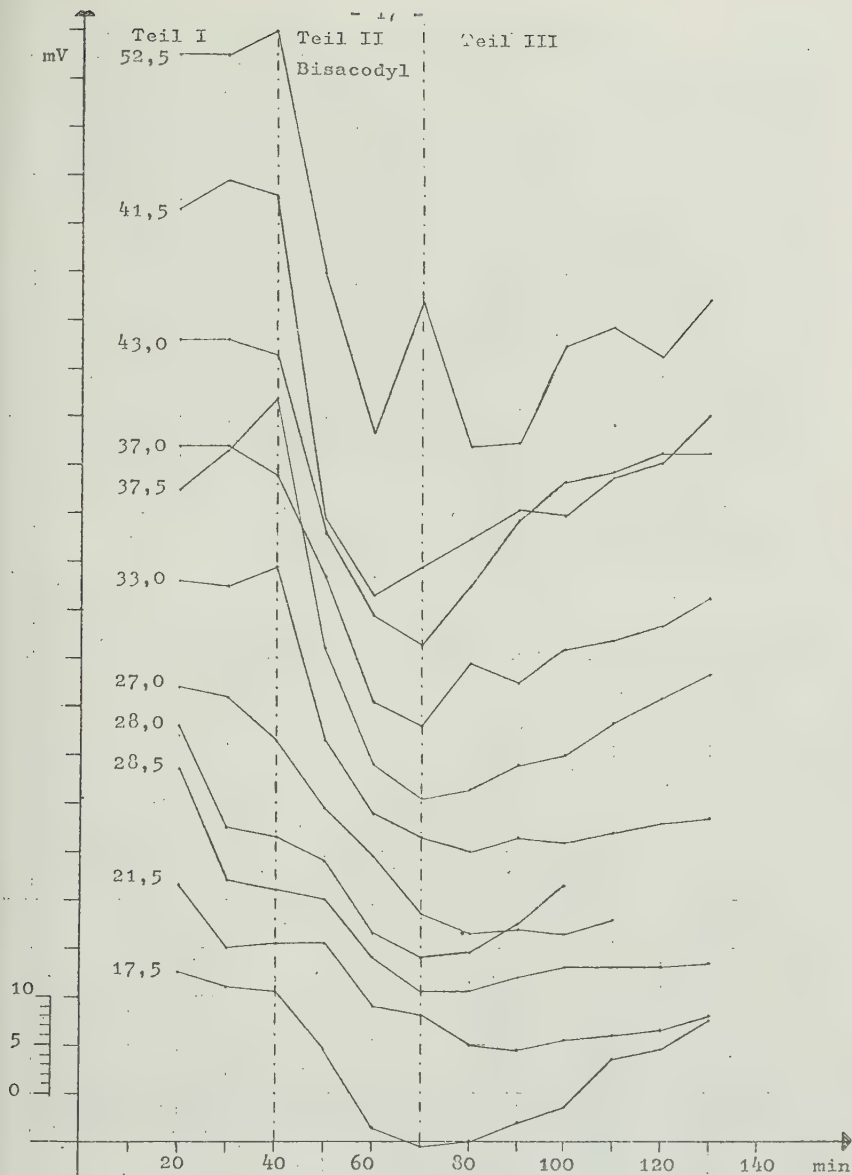


Abb. 5: Potentialdifferenzen während der Perfusion von Standardlösung mit Bisacodyl (Teil II) bzw. von bisacodylfreier Lösung (Teil I und Teil III).

Es sind die Ergebnisse von jedem einzelnen Versuch graphisch dargestellt, wobei die 11 Kurven versetzt untereinander gezeichnet wurden.

3.2 Kontrollversuche

Zum Vergleich wurden drei Patienten über den gleichen Zeitraum mit den selben Perfusionsraten wie die übrigen 11 Patienten untersucht, jedoch wurden diese auch im II. Versuchsteil mit bisacodylfreier Lösung perfundiert.

Durch die Unterschiede der Perfusionsrate in den einzelnen Versuchsteilen zeigte sich die PD in keiner Weise beeinflusst. Es trat hier in der aus allen drei Versuchen errechneten Mittelwertskurve weder ein signifikanter PD - abfall, noch ein deutlicher Anstieg auf, sondern die Kurve verlief ungefähr auf gleichem Niveau. Gewisse wellenförmige Schwankungen der PD zwischen Maximal 25,2 mV und Minimal 21,5 mV in der Mittelwertskurve wurden aber beobachtet.

Aufschluß über den Kurvenverlauf gibt Abb. 6 .

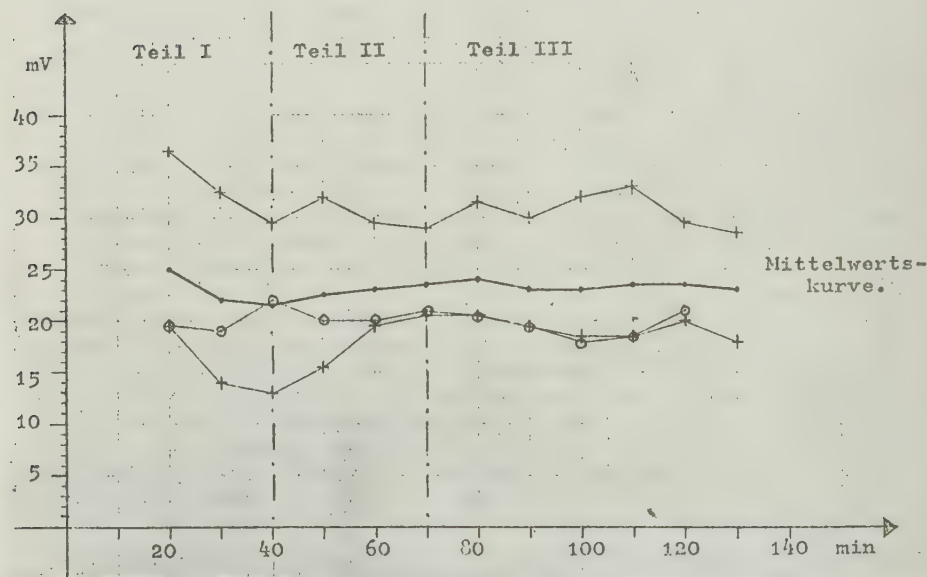


Abb.6: Potentialdifferenzen während der Perfusion von bisacodylfreier Lösung in allen Versuchsteilen. (Die dick ausgezogene Kurve entspricht den Mittelwerten, die übrigen Kurven stellen die einzelnen Versuche dar.)

3.3 Subjektive Angaben und Beschwerden der Patienten

Die Platzierung der Sonde und die Perfusion von Standardlösung (Teil I) belastete die Patienten nur wenig. Sie klagten jedoch in fast allen Fällen während der Perfusion von bisacodylhaltiger Lösung (Teil II) über Darmgrimmen, das sich bis zu wellenförmigen schmerzhaften Krämpfen steigerte, mit denen jeweils eine schwallartige Entleerung aus dem Darmkatheter verbunden war. Darauf ließen die Krämpfe für ca. 10 Minuten nach, um erneut wieder einzusetzen. Sie hielten auch noch nach Absetzen des Laxans in Teil III der Versuche an, so daß die Patienten langsam ungeduldig wurden und darauf drängten, die Untersuchung zu beenden.

4. Diskussion

4.1 Diskussion der Methode

Das Ziel dieser Arbeit, den Einfluß von Bisacodyl auf die PD im menschlichen Rectum zu prüfen, konnte mit der von uns verwandten Methode befriedigend erreicht werden. Die Senkung der PD unter der Einwirkung des Laxans und deren Wiederanstieg nach Absetzen des Medikamentes wurde in allen Fällen festgestellt. Somit erwies sich unsere Methode als zuverlässig zur Messung der PD und dem Nachweis eventueller PD - veränderungen während der Perfusion zu untersuchender Substanzen. Sie war mit Hilfe der Rectoskopie einfach in der Durchführung und belastete den Patienten nur wenig. In dieser Beziehung wurde von Seiten der Patienten über Darmgrimmen während der Perfusion von bisacodylhaltiger Lösung geklagt, vor allem aber wurde die Länge der Untersuchung als unangenehm empfunden. Dies mußte aber in Kauf genommen werden, um die Schwankungen und Veränderungen der PD, die vor allem nach Absetzen von Bisacodyl nur langsam erfolgten, fortlaufend zu messen und aufzuzeichnen.

Vorteilhaft bei unserer Methode war weiterhin, daß durch die Perfusionstechnik das Laxans die ganze Zeit in ausreichend konstanter Konzentration auf die Darmschleimhaut einwirkte, und daß durch dauerndes langsames Nachfließen von physiologischer NaCl - Lösung in Vene und Darm zur Messung der PD ein permanenter Kontakt hergestellt wurde, so daß die elektrische Leitung nie unterbrochen war. Hierbei mußte darauf geachtet werden, daß vor Versuchsbeginn eventuell vorhandene Luftblasen im Leitungssystem entfernt wurden, damit war ein möglicher, die PD verfälschender Faktor ausgeschaltet. Da unsere Methode eine relativ große Empfindlichkeit gegenüber äußeren Störungen aufwies, versuchten wir alle in Frage kommenden störenden Einflüsse von außen zu vermeiden. Aus diesem Grund verzichteten wir auch auf eine motorangetriebene Rollen-

pumpe zur Regulierung der Perfusionsrate, weil sie trotz Erdung und Abschirmung der Geräte zu unkontrollierbaren PD - schwankungen führte.

Dadurch waren störende äußere Einflüsse auf die PD, die unter anderem für die von uns festgestellte unterschiedliche Höhe des Ausgangspotentials bei den einzelnen Patienten verantwortlich sein könnten, nicht sehr wahrscheinlich.

4.2 Diskussion der Ergebnisse

4.2.1 Unterschiede in der Höhe des Ausgangspotential

Die obengenannten Unterschiede in der Höhe des Ausgangspotentials von minimal 15,7 mV bis maximal 54,9 mV bei einem Mittelwert von 31 mV, die bei unseren Patienten auftraten, wurden in ähnlicher Größe auch bei anderen Autoren gefunden. So beobachteten Cooperstein und Brockman (1959) bei Untersuchungen am Dickdarm von 13 Hunden Werte von 10 mV bis 40 mV, und auch die Experimente von Edmonds (1967) ergaben an Colon/Rectum der Ratte in vivo Potentialdifferenzen von ca. 10 mV - 40 mV. Diese Unterschiede der Potentialdifferenz in Tierversuchen wurden auch bei Messungen am Menschen angetroffen. Edmonds und Godfrey (1970) erhielten bei Untersuchungen an 27 gesunden Patienten mit einer anderen Methode als wir Werte in einem Bereich von 4 mV - 51 mV (im Mittel 25 mV).

Es stellt sich die Frage, welches die Ursachen für diese weite Spanne sein mögen. Neben der schon erwähnten Möglichkeit methodischer Fehler müssen noch andere Gründe erörtert werden.

Einmal könnte eine gewisse Abhängigkeit der PD von der Zeit eine Rolle spielen. Um dies festzustellen, perfundierten wir in den Kontrollversuchen drei Patienten mit bisacodylfreier Lösung und fanden dabei, daß sich die PD mit der Zeit in langsamen, flachen Wellen um einen Mittelwert herum bewegte. Dies bestätigte die Ergebnisse von Dalmark (1970), der mit

einer prinzipiell ähnlichen Methode wie wir 21 Patienten untersuchte, bei denen die Sondenspitze im Rectum 10 cm oberhalb des Anus lag. In 3 Fällen beobachtete er 50 Minuten lang die PD und registrierte ebenfalls wellenförmige Schwankungen mit einer Wellenlänge von ungefähr 20 - 30 Minuten auf einem Niveau.

Dalmark (1970) bestimmte außerdem in 7 Fällen die PD in verschiedener Entfernung vom Anus. Dabei zeigten sich abhängig vom Ort der Messung beim einzelnen Individuum große und signifikante Unterschiede der Rectum - PD. Wurden jedoch an dem jeweiligen Ort der Messung die Resultate aller Fälle zusammengefaßt und der Mittelwert gebildet, so lag dieser an allen Darmabschnitten auf etwa gleicher Höhe. (Dalmark 1970; Edmonds und Godfrey 1970)

Die Ergebnisse von Dalmark sind in Abb.7 graphisch dargestellt.

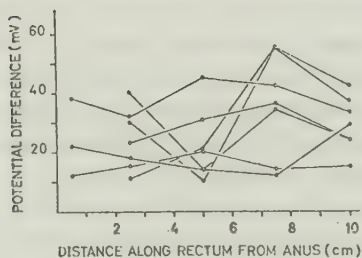


Abb.7: nach Dalmark
(1970)

4.2.2 Einfluß von Bisacodyl auf die PD

Bei unseren Messungen wurde nach Zugabe von Bisacodyl die PD im Rectum deutlich gesenkt. Die Werte erreichten jedoch außer in einem Fall nicht den Nullwert, wie dies eventuell nach den Experimenten von Ewe und Hölker (1974) hätte erwartet werden können. Ewe und

Hölker (1974) beobachteten bei ihren Versuchen am menschlichen Colon unter der Wirkung von Bisacodyl nicht nur eine Verminderung der Natriumresorption, sondern eine Umkehr und Sekretion ins Darmlumen.

Da allgemein die aktive Natriumresorption vom Darmlumen ins Blut für die Aufrechterhaltung der PD verantwortlich gemacht wird (Archampong und Edmonds 1972), stellt sich die Frage, ob das Rectum auf Bisacodyl anders reagiert als das Colon, ob es also hier nur zu einer teilweisen Hemmung der Natriumresorption, nicht aber bis zu einer Sekretion kommt.

Um zu klären, warum trotz Aufhebung der Resorption und Sekretion von Natrium am Colon die PD im Rectum nicht völlig zusammenbricht, muß weiterhin diskutiert werden, ob im Dickdarm nicht noch andere Ionen, entweder Kationen in der selben Richtung wie Natrium, oder Anionen in entgegengesetzter Richtung, aktiv transportiert werden und damit ebenfalls zum Aufbau der PD beitragen. Ein solcher aktiver Transport anderer Ionen wurde schon von Cooperstein und Hogben (1959) angenommen, obwohl sie ihn im Tierversuch am isolierten Dickdarm des Frosches *in vitro* nicht nachweisen konnten. Dagegen wurden *in vivo* Hinweise für eine aktive Sekretion von Bicarbonat ins Darmlumen gefunden. In zwei Versuchen an Hunden stellten Cooperstein und Brockman (1959) eine aktive Sekretion von Bicarbonat entgegen einem elektrochemischen Gradienten fest, wobei sie als Ursache für Unterschiede in der Sekretion Veränderungen der neurohumoralen Einflüsse (Florey et al. 1941) erörterten. Auch beim Menschen zeigten sich am Colon Anhaltspunkte für eine aktive Bicarbonatsekretion vom Blut ins Darmlumen. (Devroede und Phillips 1969) Nach einer weiteren Erklärung für die teilweise Diskrepanz im Verhalten von Natriumtransport und PD unter Bisacodyl kann in den Ergebnissen von Nell et al. (1973) gesucht werden. Diese beobachteten am Rattencolon die Natriumfluxe vom Blut ins Lumen und vom

Lumen ins Blut unter der Wirkung von Oxyphenisatin. Dabei konnten sie nachweisen, daß dieses dem Bisacodyl verwante Laxans den Natriumeinstrom ins Blut nur z.T. hemmt, daß aber der Natriumausstrom ins Darmlumen sehr stark ansteigt, so daß es im Endeffekt zu einer Sekretion ins Lumen kommt. Eventuell könnte die unter dem Laxans zwar verminderte, aber noch teilweise verbleibende Natriumresorption für die Aufrechterhaltung der PD verantwortlich sein.

4.2.3 Wirkungsmechanismus von Bisacodyl

An diese Ergebnisse, die die Veränderungen der Natriumfluxe nach der Einwirkung eines diphenolischen Laxans betreffen, anknüpfend stellt sich die Frage nach dem Wirkungsmechanismus dieser Abführmittel.

In diesem Zusammenhang konnte gezeigt werden, daß Bisacodyl und andere diphenolische Laxantien in vitro die Aktivität der $K^+ - Na^+ - ATPase$ des Rattendünndarms vermindern (Chignell 1968). Da als treibende Kraft der Natriumresorption die energieverbrauchende sogenannte Natriumpumpe gilt, würde der hemmende Einfluß eines diphenolischen Laxans auf die ATPase die Hemmung des Natriumtransports vom Darmlumen ins Blut begründen. Dieser Mechanismus erklärt jedoch nicht, warum es im menschlichen Colon in vivo unter Bisacodyl zu einer deutlichen Steigerung des Natriumfluxes von Serosa zur Mucosa, also zu einer Sekretion ins Darmlumen kommt. (Nell et al. 1973)

Hierzu wurde nun eine Theorie entwickelt, deren zentrale Stelle die Funktion der Schlußleisten zwischen den Zellen, der sogenannten "tight junctions", einnimmt. (Tormey und Diamond 1967; Frömter und Diamond 1972) Normalerweise sollen diese "tight junctions" einen recht großen Widerstand gegenüber Natriumionen bieten, der nur mit Hilfe der sogenannten Natriumpumpe überwunden wird. Dadurch wird Natrium entgegen einem Konzentrationsgefälle und entgegen einem hydrostatischen

Druck vom Darmlumen ins Blut transportiert. Die di-phenolischen Laxantien sollen nun, analog zu ähnlich wirkenden Substanzen wie zum Beispiel Desoxycholsäure, an diesen "tight junctions" angreifen und sie undicht, also leichter durchgängig für Natriumionen machen, wodurch die Natriumpumpe ineffektiv wird, und Natrium als Folge des hydrostatischen Drucks ins Darmlumen ausströmt (Rummel et al. 1975).

Da die Natriumpumpen wahrscheinlich an der Seitenwand der Zellen sitzen, ist es verständlich, daß die Resorption unter Umständen nur wenig beeinflusst wird, während die Sekretion trotzdem ansteigt (Ewe 1973).

Aufschluß über die Theorie zur Wirkungsweise dieser Laxantien gibt Abb.8 .

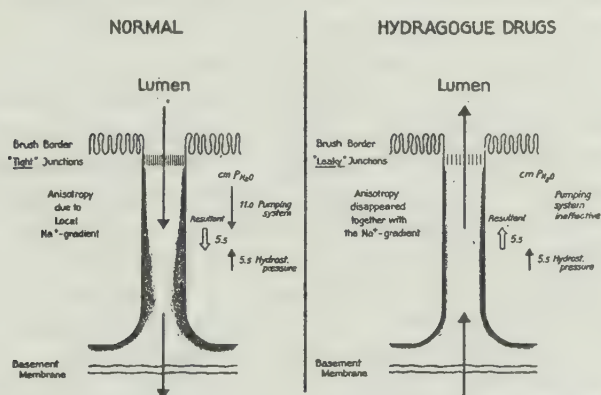


Abb.8: nach Rummel et al.(1975)

4.2.4 Reversibilität der Bisacodylwirkung

Dieser wahrscheinliche Einfluß von Bisacodyl auf Natriumpumpe und "tight junctions" hält auch nach Absetzen des Laxans noch eine Weile an, wie die Versuche von Ewe und Hölker (1974) und anderer Autoren (Przybylski 1974) zeigten. Dort wurden die maximale Natrium-, Wasser- und Kaliumsekretion in das Darmlumen erst während der Perfusion mit bisacodylfreier Lösung erreicht.

Parallel dazu konnten wir feststellen, daß die Wirkung von Bisacodyl auf die PD ebenfalls noch während der Perfusion mit bisacodylfreier Lösung in den ersten 10 Minuten nach Absetzen des Abführmittels andauerte. In dieser Zeit trat ein weiterer PD - abfall bis auf 7,2 mV im Mittel ein.

Wie in den Arbeiten, die die Veränderungen des Wasser- und Elektrolyttransports unter Bisacodyl untersuchten, (Ewe 1972; Ewe und Hölker 1974; Przybylski 1974) zeigte sich auch bei unserer PD - messung eine Reversibilität des Laxantieneffektes. Ein langsamer Anstieg der PD einige Zeit nach Absetzen des Abführmittels konnte beobachtet werden, allerdings wurden auch nach einer Stunde die Ausgangswerte nicht erreicht. Es bleibt offen, ob und wie weit die PD bei längerer Perfusionsdauer noch weiter angestiegen wäre. Fest steht, daß der Wiederanstieg nach Absetzen von Bisacodyl im Vergleich zum PD - abfall bei Gabe des Laxans recht langsam erfolgte. Deshalb muß gefragt werden, ob das Medikament nur nicht so schnell abgebaut und metabolisiert wird, oder ob es zu Schädigungen der Mucosazellen führt. In diesem Zusammenhang bemerkten Nell et al. (1973), daß Oxyphenisatin bei der Ratte das Mucosaepithel in Jejunalsegmenten beeinflusste, und zwar wurden dort mehrere intakte Mucosazellen mit normalem Bürstensaum aus der Zottenspitze herausgedrückt. Demgegenüber zeigten in analogen Versuchen die Mucosazellen des Colons keine Auffälligkeiten (Nell et al. 1973). Auch nach der Perfusion von Bisacodyl wurden in der histologischen Untersuchung des Colonepithels ebenfalls von Ratten außer vermehrter leerer Becherzellen keine Veränderungen gefunden. (Goerg 1975)

4.3 Beeinflussung der Dickdarm - PD durch weitere Faktoren ; Diskussion der Ergebnisse anderer Autoren

Die oben angestellten Überlegungen verdeutlichen, daß Bisacodyl am Colon keine sichtbaren Zellschäden setzt, sondern wahrscheinlich durch Auflockerung der "tight junctions" zur Ineffektivität des aktiven Natriumpumpsystems führt, wodurch Natrium vermindert resorbiert wird und vermehrt ins Darmlumen übertritt. Als Folge davon fällt die PD ab.

Auch der Abfall der PD während der Perfusion des Ratten-colons mit Hydroxyfettsäuren scheint auf einer Steigerung der Permeabilität, deren Ausmaß durch den Anstieg der Inulinclearance bestimmt wurde, zu beruhen (Bright-Asare und Binder 1973).

Ebenso wurden die Veränderungen von Natriumtransport und PD bei entzündlichen Darmerkrankungen durch eine Permeabilitätssteigerung gefolgt vom Verlust der aktiven Natriumpumpe erklärt. (Rask-Madsen 1973)

Rask-Madsen (1973) untersuchte bei 8 Patienten mit Colitis ulcerosa oder M. Crohn nach Colektomie mit der Perfusionsmethode im Rectum Natriumtransport und PD und stellte eine lineare Beziehung zwischen beiden fest. Bei den Erkrankten war im Vergleich zu gesunden Versuchspersonen die Natriumsekretion deutlich gesteigert, die Natriumresorption vermindert und die PD signifikant erniedrigt. (Rask-Madsen 1973)

Bei einer anderen Untersuchung ohne Perfusionsmethode an Rectum und Colon kehrte sich in der akuten Verschlechterung der Colitis ulcerosa die PD sogar um, und die lumennahe Seite der Mucosa wurde positiv zur Serosa bis zu + 20 mV. (Edmonds 1970) Mit der Remission der Krankheit bewegte sich gewöhnlich die PD in zwei bis fünf Wochen zurück auf normalere Werte. (Edmonds 1970) Dieses Verhalten zeigte sich nicht nur bei leicht verletzlichem, blutendem Epithel, wo dies nicht überrascht hätte (Edmonds und Marriott 1968), sondern auch bei

äußerlich intakter Mucosa und muß auf die Beeinflussung des Natriumpumpsystems zurückgeführt werden (Edmonds 1970).

Einen ähnlichen PD - abfall verursachten am Ratten-colon außer Blutungen auch Sauerstoffmangelzustände, wobei die ursprüngliche PD nach Behebung der Anoxie schnell wiederhergestellt wurde (Edmonds und Marriott 1968).

Somit besteht offensichtlich ein Zusammenhang zwischen der normalen Funktionsfähigkeit des Dickdarms und der Höhe der PD. (Geall und Summershill 1969; Edmonds 1970) Wegen der relativ großen individuellen Schwankungen scheinen die Absolutwerte der PD als Maß für die Funktion des Darms weniger aussagekräftig zu sein als eventuelle PD - veränderungen, die im Verlauf einer Darmkrankheit oder unter dem Einfluß bestimmter Substanzen wie zum Beispiel Bisacodyl auftreten.

In diesem Zusammenhang wurde auch nach einer Beziehung zwischen Hyperaldosteronismus und PD in ihrer Eignung als screening test gesucht. (Beevers et al. 1975) Dies bot sich an, da nach intravenöser Gabe von Mineralocorticoiden die PD im menschlichen Colon deutlich anstieg, während die Natriumkonzentration des Stuhls und das Natrium / Kalium - verhältnis im Urin parallel dazu abfielen (Edmonds und Godfrey 1970). Der PD - anstieg war auf die Stimulation der aktiven Natriumresorption durch das Mineralocorticoid zurückzuführen.

Analog dazu stieg die Rectum - PD des Menschen nach Gabe des mineralocorticoid-ähnlichen Wirkstoffs Carbenoxolone und nach der Steigerung der Aldosteronkonzentration im Blut, die durch einen Natriumentzug hervorgerufen wurde, ebenfalls an (Beevers et al. 1975). Letzteres bestätigt die Ergebnisse am Ratten-colon, wo nach Natriumverlust sich die PD in gleicher Weise vergrößerte (Edmonds und Marriott 1968).

Insgesamt konnte gefunden werden, daß Plasmaaldosteronspiegel und PD miteinander korrelieren.

(Beevers et al. 1975)

Als jedoch versucht wurde bei 19 Patienten mit Hypertension nach der Höhe der PD diejenigen mit primärem Hyperaldosteronismus von denen mit Hypertonie anderer Ursache zu trennen, scheiterte dies, da einige Patienten mit Hyperaldosteronismus eine normale PD und andere ohne diese Erkrankung erhöhte Potentialdifferenzen aufwiesen (Beevers et al. 1975).

Infolgedessen eignet sich die PD - messung schlecht als Suchtest zur Diagnose des Hyperaldosteronismus oder anderer Erkrankungen und bleibt vorerst experimentellen Untersuchungen vorbehalten.

5. Zusammenfassung

Um die Veränderungen der Potentialdifferenz zwischen Mucosa und Blut im menschlichen Rectum bei Gabe eines diphenolischen Laxans zu untersuchen, perfundierten wir 11 darmgesunde Patienten mit einer Lösung, die 1 mg% Bisacodyl (Dulcolax^R) enthielt, und zum Vergleich drei Patienten mit bisacodylfreier Lösung. Dabei ergab sich

1. eine Ausgangspotentialdifferenz von im Mittel 31 mV,
2. ein signifikanter PD - abfall bis auf durchschnittlich 7,2 mV unter Laxantieneinfluß und
3. ein darauffolgender langsamer Wiederanstieg der Potentialdifferenz, die jedoch eine Stunde nach Absetzen des Abführmittels die Ausgangshöhe noch nicht wieder erreichte.

Im Gegensatz dazu blieb die PD bei den drei Patienten, die mit bisacodylfreier Lösung perfundiert worden waren, auf einem Niveau.

Daraus kann geschlossen werden, daß Bisacodyl die PD im menschlichen Rectum vermindert. Da die PD in erster Linie durch den aktiven Natriumtransport vom Darmlumen ins Blut aufgebaut wird, scheint Bisacodyl hemmend in diesen Mechanismus einzugreifen.

6. Literaturverzeichnis

1. Archampong, E.Q., Edmonds, C.J.:
Effect of luminal ions on the transepithelial electrical potential difference of human rectum.
Gut, 13 : 559 - 565, 1972
2. Barry, R.J.C.:
Electrical changes in relation to transport.
Brit. medical bulletin, 23 : 266 - 269, 1967
3. Beevers, D.G., Morton, J.J., Tree, M., Young, J.:
Rectal potential difference in the diagnosis of aldosterone excess.
Gut, 16 : 36 - 41, 1975
4. Bright-Asare, P., Binder, H.J.:
Stimulation of colonic secretion of water and electrolytes by hydroxy fatty acids.
Gastroenterology, 64 : 81 - 88, 1973
5. Chignell, C.F.:
The effect of phenolphthalein and other purgative drugs on rat intestinal (Na^+ - K^+) adenosine triphosphatase.
Biochem. Pharmacol., 17 : 1207.- 1212, 1968
6. Cooperstein, I.L., Brockman, S.K.:
The electrical potential difference generated by the large intestine: its relation to electrolyte and water transfer
J. Clin. Invest., 38 : 435 - 442, 1959
7. Cooperstein, I.L., Hogben, C.A.M.:
Ionic transfer across the isolated frog large intestine.
J. gen. physiol., 42 : 461 - 473, 1959

8. Curran, P.F., Solomon, A.K.:
Ion and water fluxes in the ileum of rats.
J. gen. physiol., 41 : 143 - 168, 1957
9. Dalmark, M.:
The transmucosal electrical potential difference
of rectum in the unanesthetized man.
Scand. J. Gastroent., 5 : 277 - 282, 1970
10. Devroede, G.I., Phillips, S.F.:
Conservation of sodium, chloride and water by the
human colon.
Gastroenterology, 56 : 101 - 109, 1969
11. Edmonds, C.J.:
Transport of sodium and secretion of potassium and
bicarbonate by the colon of normal and sodium -
depleted rats.
J. Physiol., 193 : 589 - 602, 1967
12. Edmonds, C.J.:
Electrical potentials of the sigmoid colon and
rectum in irritable bowel syndrome and ulcerative
colitis.
Gut, 11 : 867 - 874, 1970
13. Edmonds, C.J., Godfrey, R.C.:
Measurement of electrical potentials of human
rectum and pelvic colon in normal and aldosterone -
treated patients.
Gut, 11 : 330 - 337, 1970
14. Edmonds, C.J., Marriott, J.:
Factors influencing the electrical potential
across the mucosa of rat colon.
J. Physiol., 194 : 457 - 478, 1968

15. Ewe, K.:
Effect of laxatives on intestinal water and electrolyte transport.
Europ. J. clin. Invest., 2 : 283, 1972

16. Ewe, K.:
Pathophysiologie der Diarrhoe
Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für innere Medizin. 79. Band
J. F. Bergmann, München 1973

17. Ewe, K., Hölker, B.:
Einfluß eines diphenolischen Laxans (Bisacodyl) auf den Wasser- und Elektrolyttransport im menschlichen Colon.
Klin. Wschr., 52 : 827 - 833, 1974

18. Ferlemann, G., Vogt, W.:
Entacetylierung und Resorption von phenolischen Laxantien.
Naunyn - Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharm., 250 479 - 487, 1965

19. Florey, H.W., Wright, R.D., Jennings, M.A.:
The secretions of the intestine.
Physiol. Rev., 21 : 36, 1941

20. Forth, W., Baldauf, J., Rummel, W.:
Ein Beitrag zur Klärung des Wirkungsmechanismus einiger Laxantien
Naunyn - Schmiedebergs Arch. Pharmak. exp. Path., 246 : 91, 1963

21. Forth, W., Baldauf, J., Rummel, W.:
Wasser- und Elektrolytbewegung am Dünn- und Dickdarm unter dem Einfluß von Laxantien, ein Beitrag zur Klärung ihres Wirkungsmechanismus.
Naunyn - Schmiedebergs Arch. Pharmak. exp. Path., 254 : 13 - 32, 1966

22. Frünter, E., Diamond, J.:
Route of passive permeation in epithelia.
Nature New Biol., 235 : 9 - 13, 1972
23. Geall, M.G., Summershill, W.H.G.:
Electric potential difference - a neglected
parameter of gut integrity and function.
Gut, 10 : 418 - 421, 1969
24. Geall, M.G., Code, C.F., Mc Ilrath, D.C.,
Summershill, W.H.G.:
Measurement of gastrointestinal transmural electric
potential difference in man.
Gut, 11 : 34 -37, 1970
25. Goerg, K.J.:
Der Einfluß von Bisacodyl auf die Wasser- und
Elektrolytfluxe im Dünn- und Dickdarm der Ratte.
Dissertation, I. Med. Klinik, Mainz 1975
26. Nell, G., Overhoff, H., Forth, W., Kulenkampff, H.,
Specht, W., Rummel, W.;
Influx and efflux of sodium in the jejunal and
colonic segments of rats under the influence of
Oxyphenisatin.
Naunyn - Schmiedeberg's Arch. Pharmak., 277
53 - 60, 1973
27. Przybylski, P.:
Das phenolische Laxativum Bisacodyl - Sein
Metabolismus und seine Wirkung auf Ionenver-
schiebungen im menschlichen Dünndarm,
Dissertation, I. Med. Klinik, Mainz 1974

28. Rask-Madsen, J.:
The relationship between sodium fluxes and
electrical potentials across the normal and
inflamed human rectal wall in vivo.
Acta med. scand., 194 : 311 - 317, 1973
29. Ritchie, J.:
Mass peristalsis in the human colon after
contact with Oxyphenisatin.
Gut, 13 : 211 - 219, 1972
30. Rummel, W.:
Enterale Resorptionsvorgänge und ihre Beein-
flussung.
Naunyn - Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharm.,
250 : 189 - 209, 1965
31. Rummel, W., Nell, G., Wänitschke, R.:
Action mechanisms of antiabsorptive and
hydragogue drugs.
Intestinal Absorption and Malabsorption
T. Z. Czálky, Raven Press, New York 1975
32. Schmidt, L.:
Pharmakologie und Toxikologie einer neuen Klasse
von Verbindungen mit laxierender Wirkung.
Arzneimittelforsch., 3 : 19 - 23, 1953
33. Schmidt, L.:
Vergleichende Pharmakologie und Toxikologie der
Laxantien.
Naunyn - Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharm.,
226 : 207 - 218, 1955
34. Tormey, J.McD., Diamond, J.M.:
The ultrastructural route of fluid transport in
rabbit gall bladder.
J. gen. physiol., 50 : 2031 - 2060, 1967

35. Vogt, W., Schmidt, G., Dakhil, T.:

Die Bedeutung der Glucuronidbildung und - spaltung
für das Schicksal von Dihydroxy - diphenyl - pyridyl-
methan.

Naunyn - Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharm.,
250 : 488 - 495, 1965

36. Weber, E.:

Grundriß der biologischen Statistik. Anwendungen
der mathematischen Statistik in Naturwissenschaft
und Technik.

6. Aufl., Gustav Fischer Verlag, Stuttgart

Besonderen Dank schulde ich Herrn Prof.
Dr. Ewe für die Überlassung des Themas
und die großzügige Unterstützung bei der
Durchführung der Arbeit, sowie Herrn
Prof. Dr. Weiss für die freundliche Über-
nahme des Korreferates.

Lebenslauf

Am 17. August 1951 kam ich, Hiltrud - Johanna Mehlmann, geborene Doerr, als Tochter des Fabrikanten Johann - Baptist Doerr und seiner Frau Dr. med. Hiltrud Doerr, geborene Schildhauer, in Mannheim zur Welt. Von 1957 bis 1961 besuchte ich die Volksschule in 6520 Worms und anschließend das Staatlich Altsprachliche Gymnasium Worms, wo ich am 10. 6. 1970 die Reifeprüfung bestand. Darauf begann ich das Studium der Humanmedizin an der Johannes Gutenberg - Universität in 6500 Mainz. Dort legte ich am 30. 9. 1971 die naturwissenschaftliche Vorprüfung, am 27. 3. 1973 die ärztliche Vorprüfung und am 8. 7. 1976 die ärztliche Prüfung mit der Note "sehr gut" ab. Während der klinischen Semester famulierte ich auf den Abteilungen für Innere Medizin, Chirurgie und Gynäkologie und arbeitete an meiner Dissertation.

Am 1. 11. 1976 setzte ich meine Ausbildung als Medizinalassistentin an den Städtischen Krankenanstalten in 8500 Nürnberg fort.

Seit dem 29. 12. 1975 bin ich verheiratet mit Herrn Dr. med. Ulrich Mehlmann.

Offsetdruck-Fotodruck

J. Hög, 8520 Erlangen, Hauptstr. 109 (Nähe Martin-Luther-Platz) Tel. 22990